# INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°14

BUSCA REALIZADA EM 22 DE ABRIL DE 2020

## APRESENTAÇÃO:

*Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.*

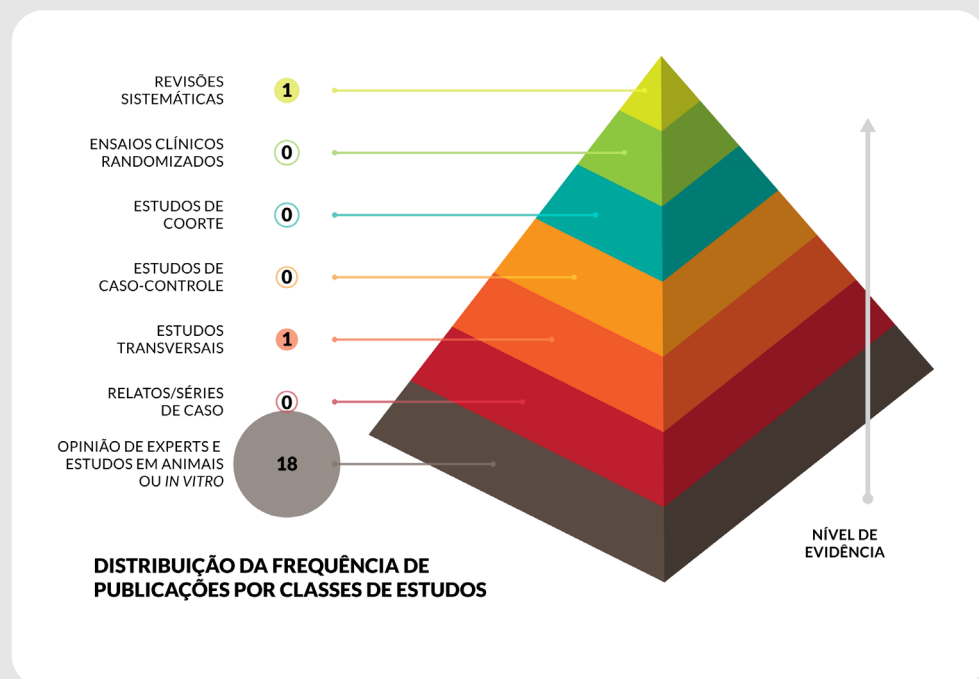
**OBJETIVO:**

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

**ACHADOS:**

## FORAM ENCONTRADOS 20 ARTIGOS E 22 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

# SUMÁRIO

# TERAPIA COM ANTIVIRAIS

## REVISÃO SISTEMÁTICA \ *IRÃ*

O objetivo da revisão sistemática foi investigar a eficácia e a segurança de tratamentos com antivirais para COVID-19, SARS e MERS. Ao todo, 22 estudos foram incluídos: 1 ensaio clínico, 16 séries de casos e 5 relatos de caso. Os antivirais mais utilizados foram lopinavir / ritonavir, oseltamivir, ribavirina e arbidol. Todos os estudos usaram outras terapias, como antibióticos, imunoglobulina, interferon, glicocorticoides, metilprednisolona e medicamentos antiparasitários e antifúngicos, além da terapia antiviral para pacientes com COVID-19. No único ECR incluído, os pacientes que receberam lopinavir / ritonavir tiveram um processo de recuperação semelhante aos pacientes que receberam tratamento padrão. Os desfechos de mortalidade em 28 dias e carga viral de RNA não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Dentre os achados dos demais estudos, vale destacar que estudos de séries e relatos de casos não avaliam a eficácia de medicamentos, e que em geral as amostras foram pequenas. O estudo de Guan, com 1099 pacientes, chegou a conclusão que oseltamivir foi ineficaz na diminuição da taxa de admissão na UTI, na necessidade de ventilação e na taxa de mortalidade entre os pacientes. O estudo de Shang, com 416 pacientes, indicou que medicamentos antivirais não têm efeito na taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19. O estudo de Li, com cinco crianças com COVID-19, indicou que os agentes antivirais não alteraram o resultado ou a duração da internação. A revisão cita outros estudos que foram publicados com os pacientes ainda sob tratamento, sem o desfecho final dessas populações. Quanto a busca por ensaios clínicos para SARS e MERS, foram encontrados protocolos, mas nenhum resultado publicado.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 8/13 critérios foram atendidos (não houve meta-análise), indicando qualidade metodológica mediana. São fragilidades do estudo: a falta de protocolo definido a priori, a falta da lista de estudos excluídos com motivos, a falta de avaliação da qualidade e/ou risco de viés dos estudos incluídos, a falta da análise das fontes de financiamento dos estudos incluídos.

# FITOTERAPIA (MEDICINA TRADICIONAL CHINESA)

## ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

Os autores fizeram um estudo observacional, no qual buscaram avaliar a eficácia do tratamento com a fitoterapia, um dos braços da Medicina Tradicional Chinesa, na melhora de sintomas e tempo de internação dos pacientes com COVID-19. Para isso, avaliaram os dados de 54 pacientes, aos quais foram administrados diferentes compostos e combinações, dependendo dos sintomas e condição prévia de admissão. Observaram que o tempo médio de internação foi de 8,96 dias. Pacientes acima de 45 anos permaneceram em média 9,79 dias no hospital, enquanto que pacientes abaixo de 45 anos permaneceram 7,64 dias em média. Comparando os hemogramas entre a admissão e a alta hospitalar, o número de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas aumentou, enquanto o número

de eritrócitos e a concentração de hemoglobina e hematócrito diminuiu. Os fatores que mais afetaram o tempo de internação foram o tipo de composto prescrito, seguido do sexo (masculino) e presença de tosse. Como conclusão, indicam que os compostos o QFPDD e os indicados pela Comissão Nacional de Saúde (NHC) da República Popular da China são eficazes no tratamento da COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI for Analytical Cross Sectional Studies*, o estudo atendeu 2/8 critérios. O estudo traz um bom levantamento e análise dos compostos usados na fitoterapia chinesa, como estes se relacionam aos sintomas da COVID-19 e a qual fase da progressão da doença cada um dia 87 compostos utilizados devem ser empregados. No entanto, o estudo não teve um grupo controle para comparação, fazendo a análise somente no momento da internação e saída dos pacientes do hospital, impossibilitando a avaliação da eficácia do tratamento. Além disso, a imensa variabilidade no tratamento dificulta a interpretação dos resultados, a gravidade dos casos e desfechos não foram descritos e não foram identificados outros fatores que poderiam influenciar no tratamento.

## RNA SILENCIADORES

### ESTUDO *IN SILICO* \ *BANGLADECHE E AUSTRÁLIA*

Por meio de métodos computacionais, o estudo desenvolveu RNAs silenciadores (siRNA) capazes de silenciar genes responsáveis pela produção de proteínas que facilitam a entrada do vírus nas células humanas e a replicação viral. Os alvos são genes que codificam proteína nucleocapsídeo (proteína N) e glicoproteína S (proteína *Spike*). Os siRNA degradam o RNA mensageiro e daí então silenciam a expressão de determinados genes. Foram construídos 78 siRNA, sendo 8 siRNA com alto poder de ligação às regiões alvo do RNA de SARS-CoV-2. Esses siRNA poderão ser utilizados para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas no combate à COVID-19. Cabe ressaltar que a eficácia dos siRNA precisa ser testada em estudos clínicos.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de estudos *in silico*. Uma análise crítica do artigo permite analisar que se trata de um estudo que obedeceu satisfatoriamente aos critérios metodológicos necessários para sua execução. Ressalta-se que é uma publicação *pre-print*, ou seja, ainda não passou por análise de revisores.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

## DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO* \ *EGITO*

O estudo verifica o reposicionamento de medicamentos com ação na RNA Replicase de SARS-CoV-2, enzima determinante para a replicação viral. Foi analisada a docagem molecular dos seguintes compostos: Sofosbuvir, IDX-184, Ribavirina, Remdesivir, Guanosina trifosfato, uridina-5'-trifosfato, Cinamaldeído, Timoquinona. Com base na energia de ligação, os agentes Sofosbuvir, Ribavirina e Remdisivir foram considerados os mais promissores na ação contra SARS-CoV-2. Ressalta-se que estudos clínicos são necessários para verificar a eficiência dos medicamentos no combate à COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de estudos *in silico*. O estudo testa um número limitado de agentes que podem demonstrar ação contra o SARS-CoV-2. Uma gama de outros fármacos poderiam ser igualmente testados quanto suas capacidades de ligação às enzimas do vírus.

## DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO* \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O Estudo faz uso de triagem virtual para verificar medicamentos com capacidade de ação e combate ao vírus SARS-CoV-2. Os alvos são as enzimas Mpro, a qual desempenha um papel essencial na replicação e transcrição do RNA viral, e a glicoproteína-S (proteína S; proteína *Spike*), com função determinante para a ligação do vírus às células humanas e posterior endocitose. Com base nos scores de docagem molecular de compostos registrados na base de dados ZINC15, os autores citam os seguintes medicamentos com potencial de ligação às moléculas alvo: Zanamivir, Indinavir, Saquinavir, Remdesivir, Dinucleotídeo de flavina e adenina, Adeflavin e Coenzima A. Ressalta-se que os autores apontam que os resultados apresentados no artigo precisam ser testados em estudos clínicos.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de estudos *in silico*. Aparentemente o estudo testa um número razoável de compostos que poderiam ter efeitos sobre a COVID-19. Ressalta-se ainda, que o estudo passou pela revisão por pares, sugerindo que segue as práticas científicas quanto ao rigor metodológico.

## PRODUTOS NATURAIS

REVISÃO NARRATIVA \ *VIETNÃ, EGITO E JORDÂNIA*

O estudo se propõe a revisar a ação de produtos naturais, e seus derivados, no combate ao vírus SARS-CoV-2. Com base na definição de termos de busca, bases de dados e critérios de inclusão, foram selecionados 36 artigos. Verificou-se que uma série de produtos naturais na forma de extratos ou componentes isolados desempenham atividades contra vírus do tipo SARS. Para alguns destes

compostos não se conhece o mecanismo de ação nos vírus, enquanto que outros componentes possuem os alvos bem determinados. Alguns compostos mostraram forte capacidade de ação contra o mecanismo ligação do vírus com células humanas e na replicação viral, interferindo diretamente nas proteínas 3CLpro, PLpro e S. Assim, os autores destacam o uso potencial do extrato bruto de *Rheum officinale* e *Polygonum mulfiflorum*, que apresentaram promissores valores de concentração, entre 1 e 10 µg/mL. Entre compostos isolados destacam-se licorina, mepesuccinato de omacetaxina, silvestrol, ouabaína e tiloforina, os quais apresentaram valores de concentração variando entre 12 e 143 nM. Os autores destacam a necessidade de estudos *in vitro* e *in vivo* sobre a eficácia destes compostos, mas que há possibilidade de suas utilizações de maneira complementar aos tratamentos usados para COVID-19, já que são mais seguros e baratos em relação a compostos sintéticos.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Uma análise crítica permite avaliar que o estudo se comprometeu em fazer buscas em diversas bases e repositórios, indicando termos empregados e critérios de inclusão. Nesse cenário, o estudo apresenta boa qualidade metodológica.

## DIVERSAS TECNOLOGIAS

### REVISÃO NARRATIVA \ *TAIWAN*

O uso de Remdesivir é considerada a terapia antiviral mais promissora. O primeiro paciente com COVID-19 nos Estados Unidos foi curado após tratamento com remdesivir. Além disso, resultados *in vitro* têm mostrado sucesso no controle de SARS-CoV-2. No entanto, ainda há incerteza na eficácia clínica e efeitos adversos têm sido relatados. Favipiravir: resultados preliminares de estudos clínicos demonstraram que o favipiravir tratou pacientes chineses com infecção por SARS-CoV-2. Ribavirina: resultados contra SARS-CoV-1 demonstraram que esta terapia seria prejudicial em pacientes com dificuldade respiratória. Deste modo, não seria indicada para tratar pacientes com COVID-19. Lopinavir/ritonavir: um estudo na China demonstrou que o grupo de pacientes que recebeu essa terapia apresentou taxa de mortalidade menor que o grupo que recebeu tratamento padrão. Cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina: os resultados *in vitro* de cloroquina no tratamento da COVID-19 são positivos, no entanto, os dados referentes aos ensaios clínicos desencorajam seu uso, principalmente pelos efeitos adversos. A hidroxicloroquina apresenta dados *in vitro* melhores do que a cloroquina. Além disso, o CDC recomenda seu uso desde que não seja em pacientes com retinopatia, deficiência de glicose-6-fosfatase, prolongamento do intervalo QT, grávidas e lactantes. A azitromicina em conjunto com hidroxicloroquina apresentou bons resultados em um ensaio clínico com 20 pacientes. Porém, faz-se necessário monitoramento do intervalo QT. Plasma convalescente: um estudo clínico na China com cinco pacientes demonstrou eficácia dessa terapia, apesar da amostra ter sido muito pequena (n = 5). Metilprednisolona e heparina: ambas terapias demonstraram bons resultados em ensaios clínicos em pacientes com COVID-19.[7]



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para verificar a qualidade de revisões narrativas. Esta revisão, embora liste vários medicamentos testados em ensaios clínicos, experimentos *in vivo* e *in vitro*, não aprofunda a discussão sobre o uso dessas terapias. A falta dessa análise crítica, por parte dos autores, faz com que os dados aqui apresentados sejam avaliados com cautela.

## RIBOFLAVINA E LUZ ULTRAVIOLETA

ESTUDO *IN VITRO* \ ***ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS***

O sistema Mirasol Pathogen Reduction Technology utiliza riboflavina e luz ultravioleta para tornar os patógenos transmitidos pelo sangue não infecciosos, mantendo a qualidade do sangue. Este sistema reduziu efetivamente a concentração de SARS-CoV-2 no plasma em um ensaio *in vitro*. Vale ressaltar que até o momento, nenhuma transmissão desse tipo foi relatada.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. No entanto, este artigo está bem detalhado e referenciado. Todas as etapas dos ensaios, materiais utilizados e resultados foram descritos de forma clara. Portanto, considera-se que o artigo possui boa qualidade metodológica.

## PLASMA CONVALESCENTE E ANTICORPOS MONOCLONAIS

REVISÃO NARRATIVA \ ***ÍNDIA***

Com base nos estudos e relatórios anteriores, o tratamento com plasma convalescente em pacientes de SARS e MERS reduziu a propagação das infecções e mortalidade. Assim, esta terapia foi testada em cinco pacientes com COVID-19 em estado crítico, na China. Três pacientes receberam alta e os outros dois se apresentavam em condições estáveis após 37 dias após a transfusão.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para verificar a qualidade de revisões narrativas. O principal achado dessa revisão faz referência aos resultados apresentados por Shen *et al.* 2020. Nenhum dado ou informação nova que contribua na resposta terapêutica para COVID-19 foi apresentado.

# DIVERSAS TECNOLOGIAS

## REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Lopinavir/ritonavir: um ensaio clínico randomizado com esta terapia (400 mg / 100 mg, duas vezes ao dia por 14 dias) no tratamento da COVID-19 mostrou não ter efeito benéfico quando comparado ao grupo padrão. Além disso, foram relatados alguns efeitos adversos como anorexia, náusea, desconforto abdominal, diarreia e gastrite aguda. Arbidol (umifenovir): controlou SARS-CoV-2 em ensaios *in vitro*. Cloroquina: um estudo com mais de 100 pacientes de COVID-19 indicou que esta terapia inibia a exacerbação de pneumonia, melhorando a imagem pulmonar, promovendo conversão negativa e encurtando o curso da doença. No entanto, deve-se prestar atenção aos efeitos adversos que o medicamento pode provocar. As terapias remdesivir, timosina alfa-1, ciclosporina A, interferon, tocilizumabe e plasma convalescente são apresentadas aqui como potenciais tratamentos para COVID-19, sustentadas em evidências contra outros coronavírus. Porém, as terapias favipiravir, ribavirina, corticosteroides e gamaglobulina não apresentaram sucesso contra os vírus da SARS e MERS e por isso devem ser avaliadas com cautela.[10]

**QUALIDADE METODOLÓGICA**

Não existem ferramentas para verificar a qualidade de revisões narrativas. Apesar da avaliação e indicação de várias tecnologias para tratamento da COVID-19, este artigo não aprofunda em nenhuma destas. Poucos foram os relatos baseados em ensaios clínicos em pacientes com COVID-19. As demais terapias referenciadas foram avaliadas contra SARS e MERS.

# DIVERSAS TECNOLOGIAS

## ESTUDO *IN SILICO* \ CHINA

Trata-se de estudo que buscou identificar possíveis drogas covalentes (aprovadas ou testadas clinicamente) visando a principal protease (3CLpro) do SARS-CoV-2. Os autores identificaram 11 drogas em potencial, dentre as quais 6 se destacam pelo protocolo de enriquecimento desenvolvido pelos pesquisadores, a saber: Oberadilol (tratamento da hipertensão e falência cardíaca), Vidupiprant, poziotinibe (usado no tratamento de câncer), Ziprasidona (antipsicótico), Ácido folínico (utilizado como adjuvante ao metotrexato na quimioterapia) e o composto ITX5061 (tratamento de artrite reumatóide e hepatite C).[11]

**QUALIDADE METODOLÓGICA**

Não há ferramentas disponíveis para avaliação de estudos *in silico*. Como principal limitação, os autores propõe o uso de drogas ainda não validadas por ensaios clínicos ou que ainda não tem ampla utilização.

## DIVERSAS TECNOLOGIAS

### ESTUDO *IN SILICO* \ *IRAQUE*

O estudo traz as características de ligação de 1615 moléculas aprovadas pelo FDA com a enzima protease do SARS-CoV-2. Essa protease possui uma relevante homologia com o SARS-CoV e essa semelhança mantida no SARS-CoV-2 pode direcionar ao reposicionamento de drogas. Eles compilaram a partir de acoplamento molecular e simulação dinâmica os resultados das características químicas e clínicas dos dez principais medicamentos rastreados virtualmente que agem contra a principal protease de SARS-CoV-2. As drogas foram classificadas de acordo com sua energia mínima de ligação aos principais cristais de protease de SARS-CoV-2 em ordem decrescente: Perampanel, Conivaptano, Hiponatremia, Sonidegibe, Azelastina, Idelalisibe, Suvorexant, Olaparibe, Ponatinibe, Loxapina e Tolvaptano. O conivaptano e a azelastina estão envolvidos principalmente em interações hidrofóbicas com resíduos do sítio ativo.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliar estudos *in silico*, no entanto, o autor utiliza as técnicas de estudos *in silico* a partir de estruturas de SARS-CoV, bem como estudos anteriores em que referem sobre a homologia da protease com o SARS-CoV-2. Esses dados precisam de mais avaliações *in vitro* e *in vivo* para direcionar o Conivaptano e a Azelastina contra SARS-CoV-2.

## DIVERSAS TECNOLOGIAS

### ESTUDO *IN SILICO* \ *ÍNDIA*

Trata-se de estudo *in silico* para identificar possíveis inibidores de protease contra SARS-CoV-2. Inicialmente foi feita uma triagem em bancos de dados com moléculas e medicamentos aprovados pela FDA, dos quais 366 compostos com maior potencial foram avaliados pela sua capacidade de ligação ao vírus. Os compostos com maior potencial de ligação ao SARS-CoV-2 foram os inibidores de protease do vírus HIV: ritonavir, lopinavir e darunavir. Além desses três, alguns antivirais (nelfinavir, saquinavir) e outros como dobutamina, carfilzomibe, teniposídeo e apicidina também apresentaram ligação com resíduos importantes do vírus SARS-CoV-2.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliar estudos *in silico*. Os principais achados dos autores referem-se a medicamentos atualmente em ensaios clínicos em andamento, que são com os antivirais ritonavir, lopinavir e darunavir. Para que o potencial efeito dessas drogas seja comprovada, é necessário aguardar o final desses ensaios.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

## LIANHUAQINGWEN (MEDICINA TRADICIONAL CHINESA)

ESTUDO *IN VITRO*\ *CHINA*

Duas linhagens celulares, epiteliais do rim de macaco (Vero E6) e as de carcinoma hepatocelular, (Huh-7) foram incubadas com SARS-CoV-2. Foram divididas em grupo controle com a adição de remdesivir e grupo experimental com a adição de LH. Ao se avaliar a atividade antiviral do grupo controle e experimental contra o SARS-CoV-2 *in vitro*, LH mostrou citotoxicidade não aparente para ambas as linhas celulares na concentração 600 µg/mL, enquanto no grupo controle com remdesivir não mostrou citotoxicidade para as células a uma concentração de 50µM. LH inibiu a replicação de SARS com valor IC50 411.12 µg/mL, enquanto, com efeito dose dependente, no grupo controle mostrou que a inibição do vírus foi com o valor de IC50 0,0651 µM, com total inibição com 5 µM. Na microscopia eletrônica, os autores verificaram que, no grupo controle e no grupo LH, em células Vero E6 houve uma redução dos números de vírions quando comparadas com as mesmas células não infectadas. Quando se avaliou a inibição da expressão de citocinas e quimiocinas, obtiveram como resultado que as elevadas expressões dessas quatro citocinas (TNF-α,IL-6, CCL-2/MCP-1, CXCL-10/IP-10) foram inibidas significativamente pelo tratamento com LH de maneira dependente da concentração em células Huh7. O autor, em seu experimento *in vitro*, observou que a molécula Lianhuaqingwen (LH) possui uma atividade anti-SARS-CoV-2 e na redução da liberação de citocinas em células hospedeiras deste vírus e, assim, ele descreve que esse estudo apoia o uso do LH no tratamento da COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. É importante a realização de estudos *in vivo* e clínicos a fim de delinear melhor a segurança dessa molécula. Essa molécula em uso combinado a outras, foi acrescentada nas diretrizes para diagnóstico e tratamento de novas pneumonias por coronavírus. O autor escolheu uma molécula com resultados *in vitro* promissores para o grupo controle: o remdesivir. Quando realizou a avaliação por microscopia eletrônica, não realizou em células Huh7.

## AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *BRASIL*

O estudo discute que a CD147 pode ser um alvo para o tratamento da COVID-19 e sugere que a azitromicina teria efeitos sobre a ligação do vírus a esta proteína. Os autores concluem que a azitromicina tem sido usada mundialmente no tratamento de doenças infecciosas, com poucos efeitos colaterais, e pode ser produzida rapidamente em larga escala, diferentemente dos anticorpos monoclonais que tem um processo de produção mais complexo. No entanto, mais estudos precisam ser realizados para confirmar o possível papel e mecanismo da azitromicina na COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Embora não exista ferramenta de avaliação sobre a qualidade de revisões narrativas, o estudo apresentou boa qualidade metodológica. Os autores descreveram os mecanismos de interação entre a azitromicina e a CD147, não só na COVID-19, mas também em outras doenças.





DISQUE SAÚDE 136

# ANTICORPOS NEUTRALIZANTES NA PROTEÍNA *SPIKE* DO SARS-COV-2

ESTUDO *IN VITRO* \ *CHINA*

Os autores realizaram esse estudo a fim de identificar anticorpos neutralizantes do domínio de ligação ao receptor (RDB) presente na proteína *spike* do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Sabendo que há alta similaridade entre o domínio RDB do SARS-CoV-2 e SARS-CoV, neste estudo foram descritos os anticorpos neutralizantes já conhecidos na SARS-CoV: CR3022, m396, m336 e CR3014. O CR3022, dentre estes, com potente ligação no RDB do SARS-CoV-2, por ELISA, e não competiram com o anticorpo CR3014 na ligação da proteína S. A partir de mais análises realizadas, verificou-se que CR3022 não apresentou competição entre o receptor na célula humana, ECA2, quando se liga ao RDB, demonstrando que o anticorpo CR3022 não se sobrepõe à ligação do RDB e ECA2. Os mais importantes anticorpos neutralizantes do SARS-CoV (m396,CR3014) não se ligaram à *spike* do SARS-CoV-2. O anticorpo CR3022 tem o potencial de ser desenvolvido como candidato terapêutico de anticorpos neutralizantes, para a prevenção e tratamento de Infecções por SARS-CoV-2. Nesse estudo são usadas técnicas de modelagem e a técnica de ELISA a fim de avaliar anticorpos neutralizantes do RDB do SARS-CoV-2. Os autores trazem uma descrição de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV e fazem experimentos para testar se estes se ligam na proteína S do SARS-CoV-2. De acordo com o que foi demonstrado, embora a estrutura da proteína S entre SARS e SARS-CoV-2 seja similar, os resultados sugerem que é preciso desenvolver anticorpos monoclonais que se liguem especificamente ao RDB do SARS-CoV-2. [16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. São necessárias mais investigações sobre a estrutura de alta resolução do RDB de SARS-CoV-2 para entender o porquê de essa proteína não ser reconhecida por esses anticorpos do SARS-CoV.

# ENISAMIUM

ESTUDO *IN VITRO* \ *UCRÂNIA*

Os autores avaliaram os resultados do ensaio *in vitro* do enisamium como terapia contra a COVID-19. O enisamium é um antiviral derivado do ácido isonicotínico, que demonstrou atividade de inibição de múltiplas cepas dos vírus influenza B e A em cultura de células, e está clinicamente aprovado em 11 países. Este medicamento e seu metabólito, VR17-04, inibem a atividade tanto da RNA polimerase do vírus influenza quanto do complexo SARS-CoV-2 RNA polimerase. Sugere-se que o enisamium é um inibidor de amplo espectro da síntese de RNA viral, e pode ser uma possível opção terapêutica para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2. Os achados serão confirmados, por meio de um estudo clínico de fase III com ensamium iódide (Amizon Max) na Ucrânia.[17]



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar a qualidade de estudos *in vitro*, no entanto, o estudo apresentou boa qualidade metodológica. Os autores descrevem como o estudo foi realizado, apresentam os resultados em tabelas e figuras e reforçam que,para avaliar a segurança e eficácia do Amizon (ensamium) para tratamento da COVID-19 moderada, ainda são necessários ensaios clínicos de fase III randomizados, duplo cego,controlados por placebo. Os autores, além de apontar as limitações próprias dos testes *in vitro*, referiram conflito de interesse. Cabe ressaltar que este estudo é *pre-print*, ainda não foi aprovado para publicação em revista revisada por pares.

## DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO* \ ***ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS***

Foi realizada modelagem para identificação de medicamentos alvo contra SARS-CoV-2, utilizando o DrugBank. Diferentes tipos de funções de pontuação foram aplicados nas fases de identificação e otimização de medicamentos. Foi desenvolvido um *screening* hierárquico para equilibrar a eficácia e segurança das drogas avaliadas, já aprovadas ou candidatas em ensaios clínicos. Vários medicamentos foram considerados promissores por apresentarem atividade inibitória contra as principais proteases do SARS-CoV-2, tais como Carfilzomibe, Eravaciclina, Valrubicina, Lopinavir e Elbasvir. A estreptomicina também demonstrou algum efeito inibitório. Os autores concluem que os resultados deste estudo puderam rapidamente identificar potenciais candidatos para reposicionamento de medicamentos contra COVID-19.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de estudos *in silico*. No entanto, os autores descrevem os mecanismos de ação que eram de interesse antes de iniciar a triagem. O método foi detalhado com as técnicas de modelagem utilizadas para identificar drogas capazes de atingir a principal protease do vírus SARS-Cov-2. Sendo assim, o estudo foi avaliado como tendo boa qualidade metodológica, considerando as limitações próprias das modelagens.

## FITOTERAPIA (MEDICINA TRADICIONAL CHINESA)

ESTUDO *IN SILICO* \ ***CHINA***

Os autores inicialmente fizeram um processo de triagem que consistiu num levantamento da literatura dos compostos que foram confirmados como benéficos no tratamento da SARS e MERS. Em seguida, os compostos candidatos foram levantados no banco de dados de farmacologia da Medicina Tradicional Chinesa. A partir disso, foi feita uma análise *in silico* para testar se o composto tinha potencial para interação direta com alguma proteína viral do SARS-CoV-2. Após a triagem, 13

compostos naturais foram identificados com um possível papel contra a COVID-19. Cabe destacar que 125 ervas chinesas contêm de 2 a 13 desses compostos simultaneamente. Dessas 125 ervas, 26 são atualmente classificadas e utilizadas como tratamento de infecções respiratórias virais. A análise *in silico* demonstrou que esses compostos naturais tem a capacidade de interagir com a 3CLPro e inibir a proliferação viral. Dentre as 26 ervas listadas, estas podem ser usadas tanto durante a infecção pelo SARS-CoV-2 quanto de maneira preventiva e são utilizadas para regulação da infecção viral, em reações imunes e/ou inflamatórias e resposta à hipóxia.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação de estudos *in silico*, atualmente. Em análise crítica, a principal limitação seria a exclusão de possíveis compostos com papel efetivo no tratamento da COVID-19 em função da triagem inicial considerar somente SARS e MERS. Em contrapartida, apesar da limitação inicial imposta, vários compostos foram levantados e sua possível forma de ligação ao SARS-CoV-2 identificada. Contudo, é importante ressaltar que análises *in silico* ainda precisam ser validadas por ensaios clínicos.

## FITOTERAPIA (MEDICINA TRADICIONAL CHINESA)

ESTUDO *IN SILICO* \ *CHINA E ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de um estudo que visa identificar os compostos bioativos de um medicamento prescrito na fitoterapia chinesa, a Fórmula de Expulsão de Toxina Pulmonar Nº 1, também denominada como Dose de Desintoxicação Respiratória (DDR), que é composta por nove ervas. Foram identificados 1071 compostos bioativos na DDR, dos quais 118 mostraram uma alta afinidade de ligação com a protease 3CLpro do SARS-CoV-2, como indicado pelo encaixe molecular por desenho computacional. Em seguida, os pesquisadores afirmam ter feito um teste *in vitro* e validaram 22 compostos como tendo maior afinidade pela 3CLpro, sendo que a presença destes compostos foi confirmada na DDR por meio análise de cromatografia, indicando que os compostos bioativos da DDR podem ter atividade direta de inibição sobre o SARS-CoV-2.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação de estudos *in silico*, atualmente. Em análise crítica, o artigo traz dados relevantes sobre uma possível inibição do DDR sobre o SARS-CoV-2, e os nove ingredientes que constituem a DDR são aprovados como suplemento alimentar pela FDA. Deve-se ressaltar, contudo, que testes *in vitro* e estudos clínicos randomizados devem ser feitos para constatar a eficácia do DDR na COVID-19.

# REFERÊNCIAS


1. Yousefifard M, Zali A, Mohamed Ali K, Madani Neishaboori A, Zarghi A, Hosseini M, Safari S. **Antiviral Therapy in Management of COVID-19: a Systematic Review on Current Evidence**. Arch Acad Emerg Mede. 2020; 8(1): e45.
2. Luo E, Zhang D, Luo H, Liu B, Zhao K, Zhao Y, *et al*. **Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia (COVID-19): an empirical study from Wuhan, Hubei Province, China**. Chin Med. 2020 Apr 15;15:34. doi: 10.1186/s13020-020-00317-x.
3. Chowdhury UF, Sharif Shohan MU, Hoque KI, Beg MA, Sharif Siam MK, Moni MA. **A Computational Approach to Design Potential siRNA Molecules as a Prospective Tool for Silencing Nucleocapsid Phosphoprotein and Surface Glycoprotein Gene of SARS-CoV-2**. bioRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.10.036335. Available from: http://biorxiv.org/content/early/2020/04/21/2020.04.10.036335.1.
4. Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19**. Life Sci [Internet]. 2020;248. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477
5. Hall DC, Ji H. **A search for medications to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease**. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101646
6. Islam MT, Sarkar C, El-Kersh DM, Jamaddar S, Uddin SJ, Shilpi JA, *et al*. **Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data**. Phyther Res. 2020;1–22. Available from: https://doi.org/ 10.1002/ptr.6700
7. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. **Treatment options for COVID-19: The reality and challenges**. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034
8. Keil SD, Ragan I, Yonemura S, Hartson L, Dart NK, Bowen R. **Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment**. Int. J. Clin. Transfus. Med. 2020 Apr 20. https://doi.org/10.1111/vox.12937
9. Kumar GV, Jeyanthi V, Ramakrishnan S. **A short review on antibody therapy for COVID-19.** New Microbes and New Infections, https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100682
10. Li L, Li R, Wu Z, Yang X, Zhao M, Liu J, Chen D. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. Ann. Intensive Care. (2020) 10:45. https://doi.org/10.1186/s13613-020-00661-z
11. Liu S, Zheng Q, Wang Z. **Potential covalent drugs targeting the main protease of the SARS-CoV-2 coronavirus**. Bioinformatics. 2020 Apr 1. pii: btaa224. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa224.
12. Odhar HA, Ahjel SW, Albeer AAMA, Hashim AF, Rayshan AM, Humadi SS. **Molecular docking and dynamics simulation of FDA approved drugs with the main protease from 2019 novel coronavirus**. Bioinformation. 2020;16(3):236–244. Published 2020 Mar 31. doi:10.6026/97320630016236
13. Pant S, Singh M, Ravichandiran V, Murty USN, Srivastava HK. **Peptide-like and small-molecule inhibitors against Covid-19**. J Biomol Struct Dyn. 2020 Apr 20:1-15. doi: 10.1080/07391102.2020.1757510.
14. Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, Weiqi P, Qinhai M, Yongxia S, *et al*. **Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2)**. Pharmacol Res. 2020 Mar 20;156:104761. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104761. [Epub ahead of print]

15. Ulrich H, Pillat MM. **CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement**. Stem Cell Rev Rep. 20 de abril de 2020;1–7.
16. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, *et al.* **Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody.** (2020) Emerging Microbes & Infections, 9:1, 382-385, DOI: 10.1080/22221751.2020.1729069
17. Walker A, Fan H, Keown JR, Margitich V, Grimes JM, Fodor E, *et al.* **Enisamium is a small molecule inhibitor of the influenza A virus and SARS-CoV-2 RNA polymerases**. bioRxiv. 2020;2020.04.21.053017.
18. Wang J. Fast Id**entification of Possible Drug Treatment of Coronavirus Disease -19 (COVID-19) Through Computational Drug Repurposing Study**. (2020) J. Chem. Inf. Model. DOI: 10.1021/acs.jcim.0c00179
19. Zhang DH, Wu KL, Zhang X, Deng SQ, Peng B. ***In silico* screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus**. J Integr Med. 2020 Mar;18(2):152-158. doi: 10.1016/j.joim.2020.02.005.
20. Zhang ZJ, Wu WY, Hou JJ, Zhang LL, Li FF, Gao L, *et al*. **Active constituents and mechanisms of Respiratory Detox Shot, a traditional Chinese medicine prescription, for COVID-19 control and prevention: Network-molecular docking-LC-MSE analysis**. J Integr Med. 2020 Apr 8. pii: S2095-4964(20)30036-4. doi: 10.1016/j.joim.2020.03.004.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21.


## ESTRATÉGIA DE BUSCA:

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

## CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (23 de abril de 2020)**. 2020.

## ORGANIZADORES

**Equipe técnica:** Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

**Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde:** Daniela Fortunato Rego.

**Diretora de Ciência e Tecnologia:** Camile Giaretta Sachetti.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | NCT04358068/ EUA | Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples | Hidroxicloroquina + Azitromicina | Placebo | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Teva Pharmaceuticals Industries LTD |
| 2 | NCT04356495/ França | Antimalárico; Antineoplásico; Antiviral; Anti-hipertensivo | Hidroxicloroquina; Imatinibe; Favipiravir; Telmisartan | Vitaminas | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | University Hospital, Bordeaux; University of Bordeaux |
| 3 | NCT04358081/ País não declarado | Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples | Hidroxicloroquina; Hidroxicloroquina + azitromicina | Placebo | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Novartis Pharmaceuticals; Novartis |
| 4 | "NCT04356534/ Bahrain" | Imunoterapia | Plasma convalescente | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Royal College of Surgeons in Ireland - Medical University of Bahrain; Salmaniya Medical Complex; Bahrain Defence Force Royal Medical Services, Military Hospital; Mohammed Bin Khalifa Bin Sulman Al Khalifa Cardiac Centre, Awali |
| 5 | NCT04357106/ México | Imunoterapia | Plasma convalescente | Sem comparador | Recrutando | 22/04/2020 | Centro de Hematolog√≠a y Medicina Interna; Laboratorios Cl√≠nicos de Puebla (Laboratorios Ruiz) |

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | NCT04356482/ México | Imunoterapia | Plasma convalescente | Sem comparador | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE SONORA; Hospital General de Mexico; HOSPITAL CENTRAL NACIONAL PEMEX NORTE |
| 7 | NCT04356690/ EUA | Antineoplásico | Etoposide | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Boston Medical Center |
| 8 | NCT04357990/ Islândia | Cicatrizante | Kerecis Oral and Nasal Spray | Placebo | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Kerecis Ltd. |
| 9 | NCT04356937/ EUA | Anticorpo monoclonal | Tocilizumab | Placebo | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Massachusetts General Hospital; Genentech, Inc. |
| 10 | NCT04357444/ França | Imunoterapia | ILT101 (Dose baixa de IL-2) | Placebo | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Assistance Publique - H√¥pitaux de Paris; Iltoo Pharma |
| 11 | NCT04357808/ Espanha | Anticorpo monoclonal | Sarilumab | Tratamento padrão | Recrutando | 22/04/2020 | Maria del Rosario Garcia de Vicu√±a Pinedo; Instituto de Investigaci√≥n Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa; Fundaci√≥n de Investigaci√≥n Biom√©dica- Hospital Universitario de La Princesa |

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | NCT04356677/ País não declarado | Antiviral | Virazole® (ribavirina para solução de inalação, usp) 50 mg/mL | Virazole 100 mg/mL | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Bausch Health Americas, Inc. |
| 13 | NCT04357860/ Espanha | Anticorpo monoclonal | Sarilumab 200 mg; Sarilumab 400 mg | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Maim√≥nides Biomedical Research Institute of C√≥rdoba; Consejer√≠a de Salud y Familias- Junta de Andaluc√≠a; Red Andaluza de Ensayos Cl√≠nicos en Enfermedades Infecciosas (Red ANCRAID) |
| 14 | NCT04356508/ Hong Kong | Antineoplásico | Nivolumabe | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Dr Gerry Gin Wai Kwok; The University of Hong Kong; Queen Mary Hospital, Hong Kong |
| 15 | NCT04357457/ França | Estimulante pulmonar | Almitrine | Placebo | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Assistance Publique - H√¥pitaux de Paris; Centre Hospitalier de Chartres |
| 16 | NCT04357028/ Egito | Imunoterapia | Vacina MMR | Placebo | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Kasr El Aini Hospital |
| 17 | NCT04357782/ EUA | Vitamina | Ácido ascórbico em alta dose, intravenosa | Sem comparador | Recrutando | 22/04/2020 | Hunter Holmes Mcguire Veteran Affairs Medical Center; McGuire Research Institute |

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | NCT04357730/ EUA | Anticoagulantes fibrinolíticos e proteolíticos | Alteplase 50 MG [Activase] | Alteplase 100 MG [Activase] | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Denver Health and Hospital Authority; Genentech, Inc.; University of Colorado Denver; National Jewish; Beth Israel Deaconess Medical Center; Long Island Jewish Hospital |
| 19 | NCT04357366/ Grécia | Imunomodulador; Trimetoprima em associação com sulfas | Anakinra; trimetoprim/ sulfametoxazol | Sem comparador | Recrutando | 22/04/2020 | Hellenic Institute for the Study of Sepsis |
| 20 | NCT04358003/ País não declarado | Dispositivo médico | Cartucho de adsorção de plasma | Sem comparador | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Marker Therapeutics AG |
| 21 | NCT04357613/ França | Antineoplásico | Imatinibe | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | Versailles Hospital |
| 22 | NCT04356833/ Reino Unido | Anticoagulantes fibrinolíticos e proteolíticos | Ativador de plasminogênio tecidual recombinante nebulizado (rt-PA) | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 22/04/2020 | University College, London |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 1 | 22/03/2020 | Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 2 | 23/03/2020 | Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado | Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE |
| 3 | 25/03/2020 | Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado | Associação Beneficente Síria |
| 4 | 26/03/2020 | Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity* | Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ |
| 5 | 01/04/2020 | Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia | Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza |
| 6 | 01/04/2020 | Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| 7 | 03/04/2020 | Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide | Associação Beneficente Síria |
| 8 | 03/04/2020 | Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19 | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 9 | 03/04/2020 | Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19) | Hospital Brigadeiro UGA V-SP |
| 10 | 04/04/2020 | Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 11 | 04/04/2020 | Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2 | CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva |
| 12 | 04/04/2020 | Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2 | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 13 | 04/04/2020 | Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| 14 | 04/04/2020 | Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial* | Instituto D'or de Pesquisa e Ensino |
| 15 | 04/04/2020 | Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados | Hospital Alemão Oswaldo Cruz |
| 16 | 05/04/2020 | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização | Hospital Santa Paula (Sp) |
| 17 | 08/04/2020 | Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos | Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH |
| 18 | 08/04/2020 | Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19 | Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 19 | 08/04/2020 | Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2 | Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA |
| 20 | 08/04/2020 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo | Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE |
| 21 | 11/04/2020 | Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP |
| 22 | 14/04/2020 | Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2 | Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ |
| 23 | 14/04/2020 | Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico | Hospital Vera Cruz S. A. |
| 24 | 14/04/2020 | Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 | Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ |
| 25 | 17/04/2020 | Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave | Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti- HEMORIO |
| 26 | 17/04/2020 | Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2 | UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA |
| 27 | 17/04/2020 | Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19 | Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais-PUCMG |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 28 | 18/04/2020 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo. | Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE |
| 29 | 18/04/2020 | Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19 | Faculdade de Ciências Medicas- UNICAMP |
| 30 | 21/04/20 | Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado | Fundação de Saúde Comunitária de Sinop |

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972